

Ceftolozano/Tazobactam

▼ **Zerbaxa®** (Merck Sharp Dohme)

en infecciones complicadas intraabdominales y del tracto urinario

RESUMEN

El medicamento combina un antibiótico del grupo de los betalactámicos y, en concreto, de las cefalosporinas (ceftolozano) con un inhibidor de betalactamasas (tazobactam). La combinación tiene un espectro antibacteriano relativamente amplio, aunque con una acción más marcada sobre gram negativos. Se trata de una nueva cefalosporina asociada a un veterano inhibidor de betalactamasas que presenta importantes limitaciones en su rango de inhibición; sin embargo, a dosis apropiadas, puede servir para proteger al ceftolozano de algunas betalactamasas de espectro extendido que, de otra manera, hidrolizaría al antibacteriano. Por otro lado, el ceftolozano puede tener alguna utilidad para tratar algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a otros antibacterianos, aunque en este caso el tazobactam no ejerce ningún papel relevante. En definitiva, un buen antibacteriano que amplía las opciones disponibles en el ámbito de las infecciones complicadas del tracto urinario e intraabdominales, pero que no aporta ningún elemento innovador farmacológico ni clínico.

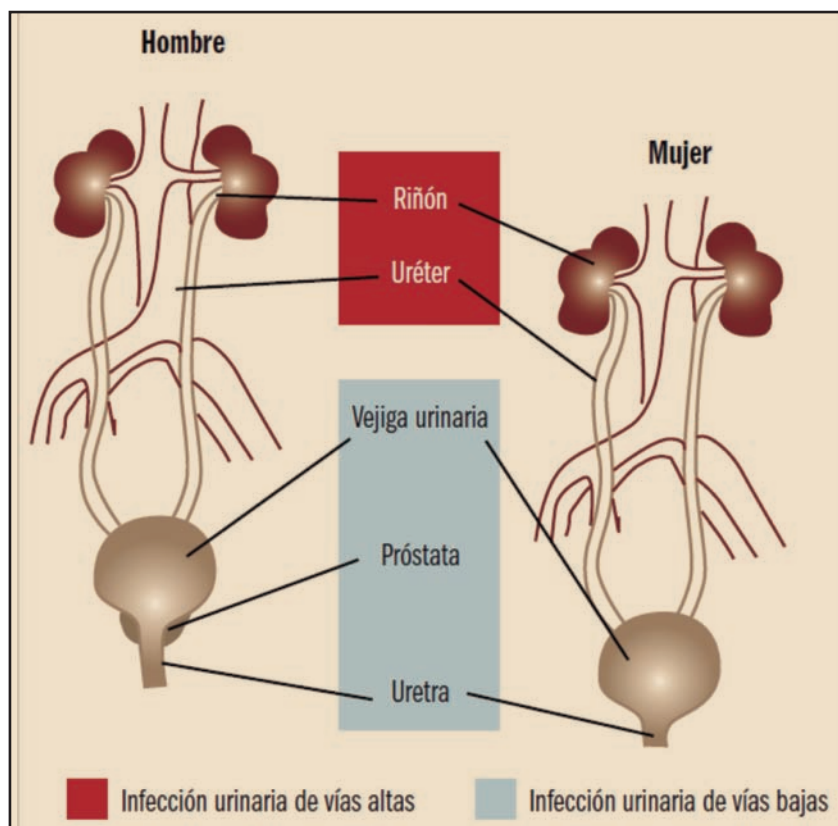
mente normal y cuyos mecanismos de defensa se encuentran intactos, e **infección complicada** cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, diabetes mellitus, instrumentación de la vía urinaria, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica o inmunodeprimidos. De manera general la infección en la embarazada, en el varón, en niños, en pacientes hospitalizados y en personas institucionalizadas debe considerarse complicada.

La **pielonefritis** es un cuadro infeccioso grave que constituye la forma más seria de infección del tracto urinario. Afecta al parénquima renal y al sistema colector. Se manifiesta como un síndrome miccional que se acompaña de fiebre alta, escalofríos, taquicardia y vómitos, aunque pueden existir formas incompletas o subclínicas.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

El término genérico de **infección urinaria** implica la presencia en orina de un elevado número de microorganismos, habitualmente bacterias. Suele considerarse como límite a partir de 100.000 unidades formadoras de colonias (ufc) por ml; sin embargo, en determinadas circunstancias, recuentos inferiores son también indicativos de infección. La definición de infección urinaria es independiente de que existan síntomas o no. Este tipo de patología puede presentar recaídas, situación en la que existe una recurrencia de la infección por el mismo agente infeccioso o por otros distintos (reinfecciones). Según criterios anatómicos, se denomina infección urinaria de las vías bajas aquella en la que se ven involucradas la vejiga, la uretra y/o la próstata, e infección de las vías altas cuando la infección se localiza en riñón y uréteres. Se incluyen dentro de la infección de las vías bajas la uretritis, la cistitis y la prostatitis, mientras que la pielonefritis y el absceso renal se engloban en la infección urinaria de las vías altas.

Se considera **infección no complicada** la que se produce en individuos con un tracto urinario estructural-



cas, en las que no aparecen algunos de los datos clínicos o exploratorios característicos. En ancianos puede expresarse como deterioro del estado general o incontinencia urinaria. Hasta en un 20% de los cultivos se pueden encontrar menos de 100.000 ufc por ml. El riesgo de bacteriemia en los pacientes con pielonefritis aguda puede ser de hasta un 30%.

Existen una serie de factores que predisponen a las infecciones del tracto urinario, entre los que cabe mencionar a:

- **Embarazo.** Los estrógenos causan dilatación del uréter y reducen el flujo urinario. Esto puede empeorar por el útero grávido.
- **Infancia.** Niños menores de dos años, por la contaminación de los genitales por las heces. Si no se cambian los pañales los niños se sientan en una sopa de heces y orina.
- **Diabetes mellitus.** La glucosuria favorece el crecimiento bacteriano.
- **Anomalías estructurales.** Aumentan el riesgo de infección, impidiendo el aclaramiento fisiológico de determinadas áreas urológicas.
- **Lesiones medulares.** Las vejigas presentan un vaciamiento incompleto y estasis de orina.
- **Cálculos renales.** Disminuyen el flujo de orina y además las bacterias invaden las grietas de los cálculos.

La **infección del tracto urinario (ITU) complicada** hace precisamente referencia a la presencia de tales anomalías estructurales o funcionales del aparato urinario que implican una diferente orientación terapéutica, dado el mayor espectro de gérmenes implicados y su frecuente carácter multirresistente. Por estos motivos, se considera igualmente que es complicada cualquier infección urinaria que se produzca en un paciente varón, en personas con inmunosupresión, en aquellas sometidas a manipulación urológica reciente, en las que presenten síntomas de más de una semana de duración o que tengan otras enfermedades subyacentes.

La infección urinaria evolucionada, por fracaso diagnóstico o terapéutico, puede conducir a la aparición de una **pielonefritis crónica**. Un dato importante es el hecho de que la infec-

ción urinaria es una de las mayores fuentes de sepsis que, todavía hoy, comportan una elevada mortalidad, no inferior al 15-20% de los afectos. Constituyen las infecciones hospitalarias más frecuentes; las vías urinarias sondadas son el punto de origen que se asocia con mayor frecuencia a bacteriemia por Gram negativos en enfermos hospitalizados.

La etiología de la ITU está condicionada no sólo por factores epidemiológicos del paciente (edad, sexo, embarazo, comorbilidades...), sino también por otros como son el ámbito de adquisición de ésta, la existencia de tratamientos antimicrobianos previos o el propio tipo de infección. Los microorganismos que consiguen acceder al tracto urinario y que son capaces de provocar infección pueden tener un origen endógeno, en cuyo caso provienen mayoritariamente del colon, o exógeno. En este último supuesto, los microorganismos son introducidos en la vía urinaria, al ser manipulada, o bien llegan al riñón previa diseminación hematógena (vía menos frecuente), por lo que su procedencia dependerá del foco de la bacteriemia.

Más del 95% de las infecciones urinarias son monomicrobianas. Entre ellas, *Escherichia coli* es, con gran diferencia, el agente etiológico más frecuente en las infecciones no complicadas y en la infección urinaria en la embarazada. En la infección complicada, *E. coli* sigue aislandose de manera preferente, pero el espectro se amplía y otros microorganismos como *Proteus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.* y *Providencia spp.* Han ido adquiriendo progresivamente un mayor protagonismo. Cuando existen anomalías estructurales en la vía urinaria o manipulación de la misma, es bastante común el aislamiento de múltiples microorganismos y que éstos, como consecuencia de tratamientos antimicrobianos previos, sean más multirresistentes. Los microorganismos causales de ITU asociada a sondaje vesical proceden de la microbiota fecal del paciente modificada por la presión selectiva antibiótica. Por tanto, no es infrecuente la presencia de *P. aeruginosa*, *E. faecalis* y levaduras del género *Candida* en pacientes portadores de sonda urinaria.

El ámbito hospitalario también condiciona la etiología de los procesos y se aíslan con relativa frecuencia especies

de *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*. En los hospitales, las infecciones cruzadas adquieren especial importancia, sobre todo las asociadas a catéteres. Se ha reconocido como patógeno urinario asociado a este ámbito al *Corynebacterium urealyticum*, una bacteria Gram positiva de crecimiento lento, que gracias a su potente ureasa es capaz de producir la formación de cristales de estruvita. En pacientes que se encuentran inmunosuprimidos, especialmente en aquellos que han recibido un trasplante renal, esta bacteria puede ocasionar cistitis incrustante alcalina.

Cuando la clínica del paciente hace preciso el tratamiento empírico inmediato (sin dar tiempo al antibiograma), como en casos de pielonefritis o urosepsis, suelen emplearse antibióticos de amplio espectro, como piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de 3ª o 4ª generación o carbapenemas, también se emplean las fluoroquinolonas más modernas. En cualquier caso, es imperativa la corrección de cualquier anomalía urológica reversible. La duración del tratamiento de una ITU complicada no está establecida, si bien generalmente se recomiendan 7-14 días.

Las **infecciones intraabdominales** constituyen un grupo heterogéneo de cuadros clínicos, cuya etiología bacteriana es muy variada. Las infecciones no complicadas se limitan a un órgano o tejido (apéndice, divertículos, colédoco, etc.), mientras que las complicadas implican la extensión a varios órganos, con afectación del peritoneo, dando lugar a peritonitis localizadas (abscesos intraabdominales) o generalizadas (difusas). Su origen suele estar en perforaciones o inflamaciones de la pared intestinal, lo que determina la pluralidad de la flora patógena causante del cuadro, predominando las bacterias anaerobias. Se considera a las infecciones intraabdominales como la segunda causa de sepsis grave.

Las causas más comunes de **peritonitis** secundaria son apendicitis perforada, perforación de úlcera gástrica o duodenal, perforación del colon por diverticulitis, vólvulos o cáncer, retención o aprisionamiento (*incarceración*) del intestino delgado y perforación por trauma penetrante (arma de fuego o blanca). La **pancreatitis necrotizante** también puede estar asociada con peritonitis en caso que ocurra la infección del tejido necrótico. Menos

frecuentes son las ocasionadas por patología biliar, enfermedad pélvica y procedimientos invasivos (poscirugía, posendoscopia). Los gérmenes más frecuentemente aislados son bacterias gram negativas (*Escherichia coli* en más de las dos terceras partes, seguido a mucha distancia de *Klebsiella spp* y *Pseudomonas aeruginosa*); gram positivos (*Streptococcus spp*, 30-40%, *Enterococcus spp* 20-25%) y anaerobios (*Bacteroides fragilis* >70%).

Los cocos gram positivos son frecuentemente hallados en cuadros de peritonitis, tanto en aquellas asociadas a síndrome nefrótico y lupus eritematoso – donde predomina *Streptococcus pneumoniae* – como en aquellas otras que complican la diálisis peritoneal, en las que prácticamente la mitad de los casos están provocadas por *Staphylococcus aureus*, o en las peritonitis secundarias y en abscesos intraabdominales, donde se puede detectar frecuentemente a *Enterococcus faecalis*, generalmente formando parte de una flora mixta aerobia/anaerobia. También los enterococos son el agente etiológico de algunos casos de **colangitis** y hasta un 20% de los casos de infecciones ascíticas en los pacientes con cirrosis se relacionan con cocos gram positivos.

La denominada **peritonitis terciaria** es la que persiste después de 48 horas de un adecuado manejo de la peritonitis primaria o secundaria. Por lo general son pacientes posquirúrgicos que ya recibieron antibióticos, están inmunodeprimidos y reciben nutrición parenteral. También puede asociarse o producirse a causa de un absceso peritoneal y más del 90% presenta ascitis. Más del 50% de estos pacientes ingresan a UCI con sepsis grave y presentan una tasa de mortalidad que puede superar el 30%. Suelen estar provocadas por enterobacterias multirresistentes (con betalactamasas de espectro extendido, BLEE), anaerobios, enterococos, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Cándida spp*.

La **colecistitis** aguda se relaciona a la presencia de cálculos biliares en más del 90% de casos. El retardo del tratamiento adecuado puede llevar a complicaciones graves en la vesícula, como la gangrena, el empiema o la perforación; además de la colangitis, la pancreatitis aguda, el íleo biliar y las fístulas biliares. Por su parte, la **colangitis aguda** es una infección del árbol biliar que, por lo general, se presenta

en un paciente que ya presenta una patología biliar prevar, como litiasis o cáncer. El cuadro evoluciona rápidamente al estado de sepsis grave (disfunción orgánica, hipotensión) y tiene una alta mortalidad, principalmente en la población anciana.

La incorporación de nuevos antibióticos susceptibles de actuar sobre cepas multirresistentes es una necesidad derivada de todo lo indicado anteriormente. En los últimos años, se han comercializado en España algunos antibióticos activos frente a algunas de esas bacterias, como los glucopéptidos **teicoplanina** y **dalbavancina** o las oxazolidinonas **linezolid** y **tedizolid**, que están ayudando a controlar terapéuticamente el creciente espectro de patógenos resistentes. También la tetraciclina **tigeciclina** ha obtenido en pacientes con infecciones graves intraabdominales tasas altas de respuesta clínica y microbiológica, equiparables a las obtenidas con **imipenem**, **meropenem** y **doripenem**. Es habitual, por otro lado, la combinación con agentes específicos frente a anaerobios, particularmente **metronidazol**.

ACCIÓN Y MECANISMO

La combinación de **ceftolozano/tazobactam** está formada por un antibiótico del grupo de los betalactámicos y, en concreto, de las cefalosporinas (ceftolozano), y por un inhibidor de betalactamasas (tazobactam) para ampliar el espectro y la potencia antibacteriana. El antibiótico actúa uniéndose a PBP (proteínas de unión a penicilinas), con función fundamentalmente de transpeptidasa y endopeptidasa, que provoca un bloqueo de los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana, lo que se traduce en que la célula bacteriana puede crecer en forma de filamento o esferoblasto, con el resultado de la lisis celular al no poder mantener la presión osmótica adecuada. También se ha sugerido que este efecto podría estar relacionado con la activación de endolisinas bacterianas.

La combinación tiene un espectro antibacteriano relativamente amplio, aunque con una acción más marcada sobre gram negativos; ha demostrado ser activa en clínica frente *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aerugi-*

nosa, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus salivarius* y *Bacteroides fragilis*. Por el contrario, no es activa frente a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. También ha mostrado actividad significativa *in vitro* frente a *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *St. intermedius*, *St. pyogenes*, *St. pneumoniae*, *Fusobacterium spp.* y *Prevotella spp.*

El tazobactam es un inhibidor de diversos tipos de betalactamasas producidas por bacterias patógenas, en particular aquellas pertenecientes a los grupos **SHV-1** y **TEM**.

Ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas.

Los mecanismos de resistencia bacteriana a la combinación ceftolozano/tazobactam incluyen la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar a ceftolozano y que no son inhibidas por tazobactam, modificación de las proteínas de unión a las penicilinas, carbapenemasas de serina (como las de *Klebsiella pneumoniae*, **KPC**), metalo-betalactamasas (como la *New Delhi*, **NDM**) y betalactamasas clase D de Ambler (**OXA**-carbapenemasas).

ASPECTOS MOLECULARES

La combinación está en una proporción de 2:1 entre sus componentes (1000 mg de ceftolozano y 500 mg de tazobactam). Por lo que respecta al componente cefalosporínico (ceftolozano), presenta una gran relación estructural con otras aminotiazolidcefalosporinas, especialmente la cefepima y la ceftazidima, ambas de muy amplio espectro antibacteriano, aunque en términos estrictamente químicos, el ceftolozano incluye un anillo de tiazidiazol, un isómero del aminotiazol.

La presencia en ceftolozano, cefepima y ceftazidima de una sal interna, ion bipolar o **zwitterion**, formada por el átomo de nitrógeno cuaternario (**N⁺**) y el grupo carboxilato (**COO⁻**), confiere unas propiedades químicas especiales que impone a este tipo de cefalosporinas algunas características que

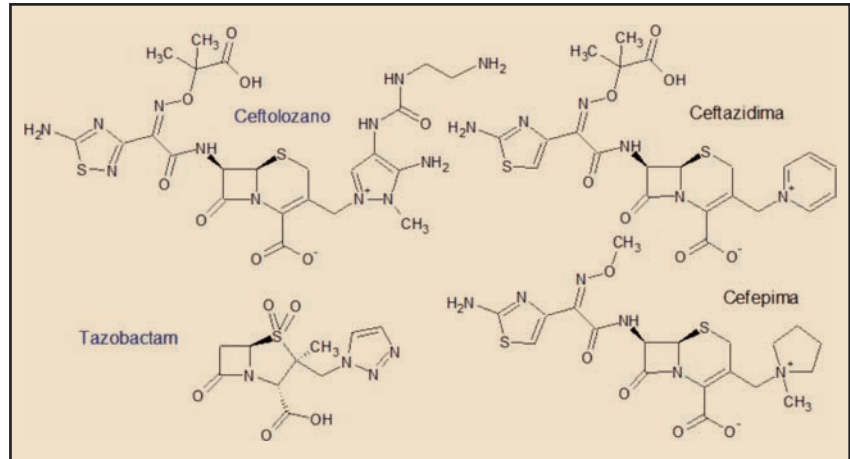
las diferencia del resto de cefalosporinas, al proporcionarlas una gran capacidad para atravesar los canales porínicos de las bacterias gram negativas, alcanzando altas concentraciones en el espacio periplásmico y potenciando de esta manera su actividad antibacteriana. Esta rapidez de penetración posiblemente se debe a que los aniones fijos no pueden ejercer en el periplasma ningún efecto de bloqueo sobre compuestos iónicos bipolares de este tipo. Por otro lado, las características hidrofílicas que tienen estas moléculas, facilitan su rápida difusión por el espacio periplásmico. Todo ello es particularmente importante en el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, bacteria sobre la que tanto ceftolozano, como cefepima y ceftazidima ejercen un potente efecto bactericida.

Por su parte, el tazobactam es un análogo sintético con núcleo penicilánico que carece de agrupamientos laterales en el anillo betalactámico. Está estrechamente relacionado con otros inhibidores de betalactamasas, como el ácido clavulánico y, en especial, el sulbactam, aunque es más potente como inhibidor. La presencia de una sal de amonio cuaternario.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la combinación ceftolozano/tazobactam han sido adecuadamente contrastadas en las dos indicaciones autorizadas mediante sendos ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos, doblemente enmascarados y controlados con comparadores activos, realizados en pacientes adultos hospitalizados.

En el caso de los pacientes con **infecciones del tracto urinario complicadas** (ITUc) o pielonefritis, los pacientes debían presentar piuria y al menos otros dos síntomas entre los siguientes: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), dolor costal o suprapúbico (este último solo para las ITUc), sensibilidad en la zona costovertebral o suprapúbica, náuseas o vómitos, disuria, incontinencia urinaria (solo para las ITUc); asimismo, en el caso específico de los pacientes con ITUc, los pacientes debían presentar al menos uno de los siguientes factores de riesgo: varones con histo-



rial clínico documentado de retención urinaria, retirada de catéter urinario planificada para antes de finalizar el tratamiento, uropatía obstructiva planificada para ser intervenida médica o quirúrgicamente antes del final del tratamiento o cualquier anomalía funcional o anatómica que dificultase de forma relevante la micción hasta el punto de mantener una cantidad de orina residual de al menos 100 ml.

Los pacientes recibieron ceftolozano/tazobactam de 1,5 g (1+0,5) cada 8 horas en infusión IV de una hora de duración, o una dosis diaria de 750 mg de levofloxacino en infusión IV de 1,5 horas de duración, durante un periodo de siete días, con posibilidad de incrementarlo dos días más en el caso de los pacientes sometidos a extracción de catéter, intervención sobre la vejiga o actuación sobre la obstrucción urinaria.

La variable primaria de eficacia utilizada fue la tasa combinada de curación clínica¹ y de erradicación microbiológica² en la población microbiológicamente evaluable (ME) una semana después de finalizar el tratamiento (visita de curación); como variables secundarias se determinaron las tasas de erradicación entre la población por intención de tratar (ITTm)³ en la visita de curación, así

como las tasas de erradicación microbiológica al final del tratamiento.

En el ensayo clínico en pacientes con **infecciones intraabdominales complicadas** (IAAc), estos debían presentar signos de infección sistémica y que requiriesen una intervención quirúrgica en las primeras 24 horas tras la primera dosis de antibiótico, por algunos de los siguientes diagnósticos (con signos y síntomas de infección intraperitoneal): colecistitis, enfermedad diverticular (con perforación o absceso), perforación de apéndice o absceso periapendicular, perforación aguda gástrica o duodenal, perforación traumática del intestino, peritonitis provocada por perforación de otro órgano o tras cirugía previa, perforación intestinal en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria o isquémica, o absceso intrabdominal (incluyendo absceso hepático o esplénico).

Los pacientes recibieron cada 8 horas 1,5 g de ceftolozano/tazobactam más 0,5 g de metronidazol o 1 g de meropenem, ambos en infusión IV de una hora de duración, durante un periodo de 4-10 días, con posibilidad de incrementarlo hasta un total de 14 días en pacientes con abscesos múltiples, peritonitis difusa, fracaso antibiótico previo o infección hospitalaria.

La variable primaria de eficacia utilizada fue la tasa de curación clínica en la población clínicamente evaluable (CE) en la visita de curación (24-32 días tras el inicio del tratamiento); como variable secundaria se determinó el mismo parámetro en la población por intención de tratar (ITTm), así como las tasas de erradicación microbiológica al final del tratamiento.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, la combinación ceftolozano/tazobactam presenta un **perfil toxicológico** benigno, equiparable al de

¹ Resolución completa o mejoría notable de los signos y síntomas presentes al inicio o retorno a los existentes previamente a la infección, sin requerir ningún tratamiento adicional tras finalizar el tratamiento ensayado.

² Recuento de patógenos inferior a 1000 ufc (unidades formadoras de colonias) por ml.

³ Análisis por intención de tratar modificado (ITTm): utilizando la población con un uropatógeno válido al inicio.

TABLA 1. ESTUDIOS CLÍNICOS DE FASE 3 CON CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM CONTROLADOS CON COMPARADORES ACTIVOS

Indicación estudiada	Infección del tracto urinario complicada o pielonefritis	Infección intraabdominal complicada
Tratamientos comparados	Ceftlozano/Tazobactam, 1,5 g/8 h (IV) Levofloxacin 750 mg/24 h (IV)	Ceftlozano/Tazobactam, 1,5 g + Metronidazol 0,5 g/8 h (IV) Meropenem 1,5 g/8 h (IV)
Pacientes aleatorizados	800 (ITTm); 714 (ME)	970 (ITT); 774 (CE)
Edad (mediana)	45 años (ME); 64 años (ITUC)	51 años (23% >65 años)
Sexo (% mujeres)	81% (ME)	
Pielonefritis/ITUC (%)	82/18%	
Origen de la infección: apéndice/tracto biliar/otros (%)		44/20/36%
Aclaramiento de creatinine (media)	98 ml/min (ME); 84 ml/min (ITUC)	
Tasa combinada de curación clínica y erradicación microbiana (población ME)	Ceftlozano/Tazobactam: 76,9% Levofloxacin: 68,4%	
Tasa de curación clínica (Población CE)		Ceftlozano/Tazobactam/Metronidazol: 94,1% (ns) Levofloxacin: 94,0% (ns)
Tasa de curación clínica (Población ITT)		Ceftlozano/Tazobactam/Metronidazol: 83,8% (ns) Levofloxacin: 85,8% (ns)
Tasa de erradicación microbiológica (Población ME)	Ceftlozano/Tazobactam: 84,7% Levofloxacin: 75,4%	
Tasa de erradicación microbiológica (Población ME) en Pielonefritis	Ceftlozano/Tazobactam: 86,4% (ns) Levofloxacin: 80,5% (ns)	
Tasa de erradicación microbiológica (Población ME) en ITUC	Ceftlozano/Tazobactam: 76,7% Levofloxacin: 53,0%	
Referencia	CXA-cUTI-10-04-05 (Wagenlehner, 2015)	CXA-cIAI-10-08-09 (Solomkin, 2015)

Nota: Todas las diferencias en las variables observadas con los datos del ceftolozano/tazobactam y los del comparador fueron estadísticamente significativas, salvo aquellas **notadas con (ns)**.

otros antibióticos betalactámicos, destacando por encima de todo los efectos adversos de naturaleza gastrointestinal, de intensidad leve a moderada. Los eventos adversos más comunes que aparecieron durante el tratamiento fueron **náusea** (5,2% vs. 3,7% globalmente con los dos comparadores); **diarrea** (3,9 vs. 4,7%), **estreñimiento** (3,0 vs. 2,2%), **vómitos** (2,2 vs. 2,5%), **cefalea** (4,2 vs. 3,4%), **hipertensión** (2,5 vs. 1,6%) e **insomnio** (2,4 vs. 2,4%).

Las respectivas frecuencias de **eventos adversos** emergentes durante el tratamiento fueron del 9,3 vs. 10,5%, mientras que las de **eventos adversos graves** (serios) fueron del 0,3 vs. 0,1%. Los porcentajes de pacientes que **suspendieron el tratamiento** por este motivo fueron del 0,6 vs. 1,0%.

ASPECTOS INNOVADORES

La combinación de **ceftolozano/tazobactam** está formada por un an-

tibiótico del grupo de los betalactámicos y, en concreto, de las cefalosporinas (ceftolozano), y por un inhibidor de betalactamasas (tazobactam) para ampliar el espectro y la potencia antibacteriana. El antibiótico actúa uniéndose a PBP (proteínas de unión a penicilinas), con función fundamentalmente de transpeptidasa y endopeptidasa, que provoca un bloqueo de los procesos de síntesis y reparación de la pared bacteriana, lo que se traduce en que la célula bacteriana puede crecer en forma de filamento o esferoblasto, con el resultado de la lisis celular al no poder mantener la presión osmótica adecuada. También se ha sugerido que este efecto podría estar relacionado con la activación de endolisinas bacterianas.

La combinación tiene un espectro antibacteriano relativamente amplio, aunque con una acción más marcada sobre gram negativos; ha demostrado ser activa en clínica frente *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumo-*

niae, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus salivarius* y *Bacteroides fragilis*. Por el contrario, no es activa frente a *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. También ha mostrado actividad significativa *in vitro* frente a *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Pantoea agglomerans*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *St. intermedius*, *St. pyogenes*, *St. pneumoniae*, *Fusobacterium spp.* y *Prevotella spp.*

El tazobactam es un inhibidor de diversos tipos de betalactamasas producidas por bacterias patógenas, en particular aquellas pertenecientes a los grupos *SHV-1* y *TEM*. Ha sido autorizada para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas.

Los datos clínicos disponibles indican que la combinación presenta una eficacia similar a la del levofloxacin en infecciones del tracto urinario complicadas (ITUC) y pielonefritis, con tasas globales de eficacia clínica y microbiológica combinadas del 77% (ceftolozano/tazobactam) vs. 68% (levofloxacin) y de erradicación microbiológica 88.5 VS.75%, con diferencias estadísticamente significativas en ambos casos; sin embargo, no fue estadísticamente significativa la diferencia en erradicación microbiológica en pielonefritis (86 vs.81%). Los resultados también fueron similares al comparador (meropenem, en este caso) usando la asociación conjuntamente con metronidazol en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (IAC), con tasas de curación clínica del 94% en ambos brazos de tratamiento.

Sin embargo, como ha puesto de manifiesto la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, 2015), estos ensayos clínicos adolecen de algunas debilidades. En el caso de las ITUC, el comparador utilizado (levofloxacin) no es considerado como el más adecuado, debido a la tasa relativamente elevada de cepas resistentes que hay

en el ámbito hospitalario para este antibacteriano; por otro lado, la propia EMA recomienda estudiar por separado la eficacia y seguridad clínicas de los antibacterianos en ITUC y pielonefritis. Por otro lado, el ensayo clínico en IAC adolece de un exceso de cuadros infecciosos originados extrahospitalariamente, como es el caso de las localizadas en el apéndice (44% en el ensayo clínico), cuando la EMA recomienda en su guía de evaluación no más del 30%. En cualquier caso y a pesar de estas limitaciones, se considera que ceftolozano/tazobactam no es inferior ni clínica ni microbiológicamente a los comparadores utilizados.

Desde el punto de vista de la seguridad, la combinación manifiesta el característico perfil benigno de los antibacterianos betalactámicos, con infrecuentes y poco relevantes efectos adversos, fácilmente manejables en cualquier caso.

Según el *Informe de Posicionamiento Terapéutico (AEMPS, 2016)*, se considera que ceftolozano/tazobactam es una alternativa terapéutica a las existentes como tratamiento empírico cuando exista sospecha clínica o una alta prevalencia local de infección por enterobacterias produc-

toras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE, como las CTX-M, SHV y TEM). Asimismo, constituye una alternativa en los casos en los que se demuestre una infección por ciertas cepas multirresistentes, incluyendo cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*.

Por su parte, la EMA concluye en su *Informe Público de Evaluación (EPAR)* que este medicamento combina una nueva cefalosporina con un veterano inhibidor de betalactamasas que presenta importantes limitaciones en su rango de inhibición; sin embargo, a dosis apropiadas, puede servir para proteger al ceftolozano de algunas betalactamasas de espectro extendido que, de otra manera, hidrolizaría al antibacteriano. Por otro lado, el ceftolozano puede tener alguna utilidad para tratar algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a otros antibacterianos, aunque en este caso el tazobactam no ejerce ningún papel relevante.

En definitiva, un buen antibiótico que amplía las opciones disponibles en el ámbito de las infecciones complicadas del tracto urinario e intraabdominales, pero que no aporta ningún elemento innovador farmacológico ni clínico.

VALORACIÓN

CEFTOLOZANO/TAZOBACTAM

▼ ZERBAXA® (Merck Sharp Dohme)

Grupo Terapéutico (ATC): JO1DI. ANTIINFECCIOSOS DE USO SISTÉMICO. Antibacterianos: otros betalactámicos

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas, pielonefritis aguda e infecciones del tracto urinario complicadas.

SIN INNOVACIÓN. No implica aparentemente ninguna mejora farmacológica ni clínica en el tratamiento de las indicaciones autorizadas.

BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Informe de Posicionamiento Terapéutico de ceftolozano/tazobactam (Zerbaxa®) en el tratamiento de las infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario complicadas, incluyendo pielonefritis aguda. Fecha de publicación: 23 de febrero de 2016. <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ceftolozano-tazobactam-zerbaxa.pdf>
- **Cluck D, Lewis P, Stayer B, Spivey J, Moorman J.** Ceftolozane-tazobactam: A new-generation cephalosporin. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72(24): 2135-46. doi: 10.2146/ajhp150049.
- **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- **European Medicines Agency (EMA).** Zerbaxa®. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/505055/2015; EMEA/H/C/003772. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003772/WC500194598.pdf
- **Solomkin J, Hershberger E, Miller B, Popejoy M, Friedland I, Steenbergen J, et al.** Ceftolozane/Tazobactam Plus Metronidazole for Complicated Intra-abdominal Infections in an Era of Multidrug Resistance: Results From a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis.* 2015; 60(10): 1462-71. doi: 10.1093/cid/civ097.
- **Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO.** Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet.* 2015; 385(9981): 1949-56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62220-0.

